

東京都産業労働局「未来を拓くイノベーションTOKYOプロジェクト」

令和3年度採択案件

「再生医療等製品の製造プロセスと 保存・輸送技術の開発」

第1回評価書
【概要版】

令和5年1月

はじめに

(1) 本事業の背景・課題

- 心不全の患者数は国内120万人、世界6,500万人で増加傾向にあり、生命予後が悪く特に重症例では心臓移植以外に有力な治療手段がないため、新たな治療法の開発が望まれています。
- 心筋梗塞等で失われた心筋細胞は再生しないため、iPS細胞から作製した心筋細胞を直接補填する心筋再生医療が根治的療法となり得ます。
- 上記のように、iPS細胞を用いた再生医療には大きな期待が寄せられていますが、通常の医薬品と異なり生きた細胞の製品であり、サプライチェーンの構築が重要な課題となっています。

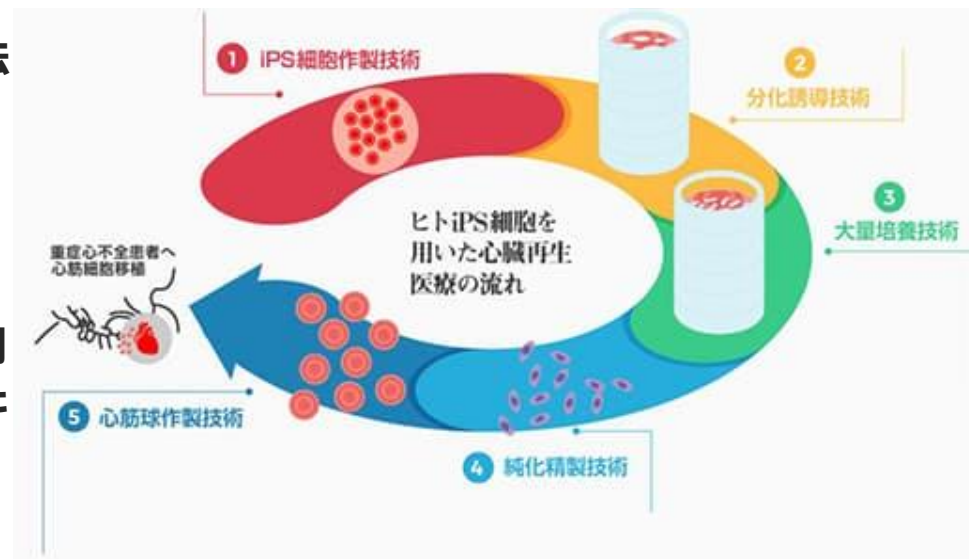
(2) 本事業で開発する技術・サービス

- 本事業では、サプライチェーンの構築の中でも実用化に向けて特に重要な、国内・海外の規制等に従った製造プロセスのスケールアップと、保存・輸送方法の新規技術開発に取り組めます。

(3) 本事業により期待される波及効果

- 従来の細胞療法に代わり、多能性幹細胞であるiPS細胞から得られる心筋細胞を用いた細胞療法は、心臓組織の再生医療において新たな治療法になると期待されています。
- 当社が中心となり、品質変動要因の制御を品質保証システムに取り込むとともに、それを各サプライヤーと共有することで、各サプライヤーのグローバル展開をサポートし、再生医療等製品の製造関連の一角を担う裾野産業の発展にも貢献することが期待されます。

ヒトiPS細胞を用いた心臓再生医療の流れ



本事業の概要

事業者名	Heartseed株式会社
都内所在地	東京都新宿区大京町12-9 アートコンプレックス・センター302
代表者名	福田 恵一
本事業の統括責任者	金子 健彦(取締役CMO)
本事業の実施期間	令和4年4月～令和6年3月
プロジェクトメンバー	ノボ ノルディスク (Novo Nordisk A/S)

本事業の実施内容

これまでの実績(コア技術・国内規制に準拠した小規模製造技術の確立)と、他社からのサポート等を活かしながら、今後は、グローバルな規制に対応した高品質かつ安定的な大規模商業的生産の確立を進めていく。

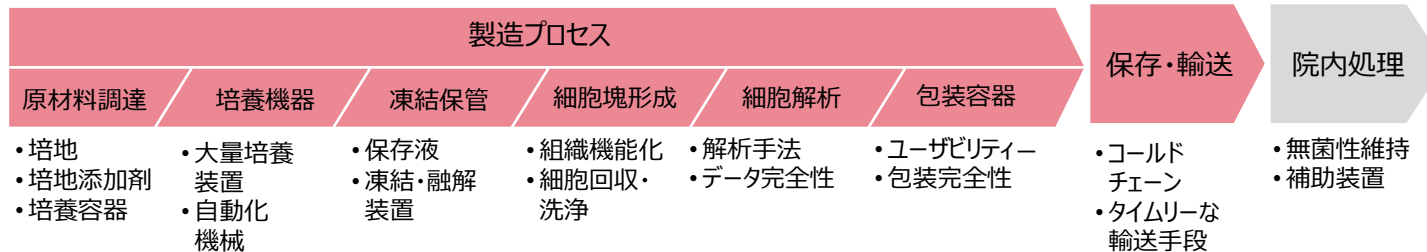
再生医療は新しい技術であり、製造プロセスの中でも安定供給のリスクとなる主要な原材料管理方法の設計、及びプロセス変動の制御方法に関する技術的知見が十分に蓄積されていない。

このため本事業では、Novo Nordisk社及び原材料等のサプライヤーと密に連携し、市販製造プロセスの構築(製造プロセスのスケールアップ)と、保存・輸送方法の新規技術開発に取り組む。

サプライチェーン構築に向けて求められる取組

サプライチェーンの構築

- ・ 市販製造プロセスの構築
- ・ 品質保証体制の整備
- ・ 保存・輸送技術の開発
- ・ 裾野産業の育成



原材料、生産機器、容器包装、輸送関連メーカー

- ・ 製品、サービス、技術の提供
- ・ 課題解決・新規技術開発

- ・ 品質要求
- ・ 技術評価・導入



販路の拡大、グローバルマーケットへの展開

グローバルに対応した堅牢なサプライチェーンの構築

本事業終了時点(令和5年度)の達成目標

目標①

**安定的な小スケール
製造技術の確立**

高純度の心筋細胞について、実施されたすべての小スケール製品(治験製品)の安定的な生産を達成

目標②

**商業的生産を見据えた
スケールアップ**

高純度の心筋細胞について、安定供給のリスクとなるプロセス変動の制御方法および主要な原材料管理方法の設計に基づきスケールアップを達成

目標③

**新規生産技術の評価、
導入**

新規技術の導入により、最終製剤の調製方法を確立し、輸送、医療機関での使用状況を踏まえた容器・施栓系の設計要素を確立

令和4年度の実施計画

大項目	小項目	令和4年度計画				令和4年度目標
		1Q	2Q	3Q	4Q	
目標①	安定的な小スケール製造技術の確立	治験用心筋細胞製造、治験製品製造の加工委託				心筋細胞純度目標値以上かつ未分化細胞の混入が検出限界未満であり、1バッチあたり、目標生細胞数以上の心筋細胞が得られる
		治験用心筋細胞製造、治験製品製造の原料管理、提供				
目標②	商業的生産を見据えたスケールアップ	プロセス変動の制御方法および主要な原材料管理方法の設計				重要な原材料が特定され、仕様書の作成が完了している
		スケールアップの実証検討				
		実証検討用原料管理、提供				
目標③	新規製造技術の導入、評価	技術評価及び評価検討				目標値以上の投与が可能であること、目標値時間以上安定な製剤処方設計要素が具体化されている
		設備導入				

令和4年度上期 取組状況と成果①

(1) 達成目標に関する取組と成果

大項目	小項目	令和4年度上期目標	令和4年度上期の取組と成果	評価
目標①	安定的な小スケール製造技術の確立	高純度の心筋細胞について、少なくとも連続する目標バッチ以上で小スケール製品（治験製品）の安定的な生産が達成できている	<ul style="list-style-type: none"> 小スケールについて、目標バッチ分の純化心筋細胞の培養を実施。 一部のバッチにて性能目標に未達であったが、概ね安定的な培養結果が得られ、目標バッチ以上の安定的な生産を達成した。 	○
目標②	商業的生産を見据えたスケールアップ	重要な原材料が特定され、プロセス変動の制御方法および主要な原材料管理方法が立案されている	<ul style="list-style-type: none"> 実験室スケールでの培養において、ある方法を用いることで、細胞回収効率が大幅に向上することを確認。 当該方法の薬事対応も進めている。 	○
目標③	新規製造技術の導入、評価	目標以上の投与が可能な製剤の設計要素が具体化されている	<ul style="list-style-type: none"> 現行法よりスケールアップが容易な細胞凝集法について、小スケールでの実施可能性を評価し、本法でも現行法と同等の心筋球の形成が可能であることを確認 よって、目標以上の投与可能な製剤の製法検討の設計要素の具体化を達成。 	○

令和4年度上期 取組状況と成果①

【目標①に関する主な成果】 小スケール培養結果

パッチごとの培養状況

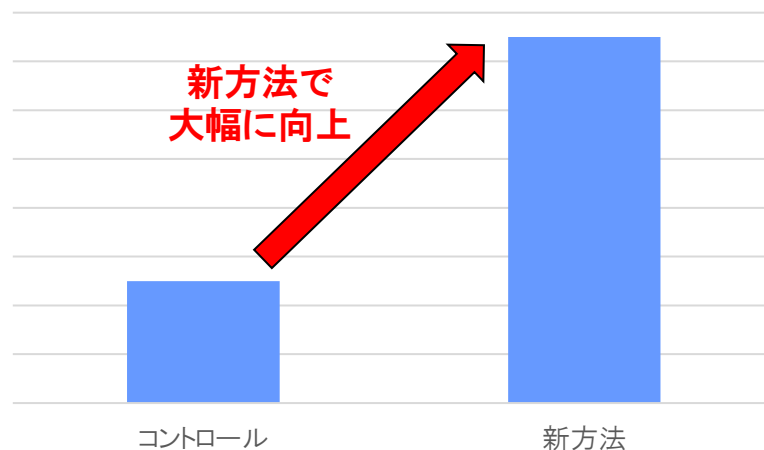
バッチ01	目標達成
バッチ02	目標達成
...	...
バッチ〇〇	目標達成
バッチ◇◇	一部目標未達

一定数以上の
連続バッチで
培養の目標を達成

連続する目標バッチ以上で
安定した生産を達成

【目標②に関する主な成果】 実験室スケールでの培養結果

細胞回収効率 (%)



ある方法(新方法)を用いることで、
細胞回収効率が大幅に向上することを確認

令和4年度上期 取組状況と成果②

(2) その他の主な取組と成果

取組内容	主な成果
知的財産	<ul style="list-style-type: none">「純化精製」に関する技術をコアに、治験製品製造工程において、より安定かつ高収率に純化心筋細胞が得られるよう検討を実施純化工程における収率の改善につながり得る新規知見を獲得本知見は高度に純化精製した心筋細胞の商業的スケールでの安定生産に重要と考えており、ノウハウとして秘匿化する予定
マーケティング・ 販路開拓	<ul style="list-style-type: none">心臓血管外科医、循環器内科医が参加する学会において、心筋再生医療の基盤技術等について弊社社長の福田等が講演し、参加医師の理解を高めることができ、治験について複数の問い合わせがあった
事業会社との オープンイノベーション	<ul style="list-style-type: none">Novo Nordisk社との日本での共同商業化に向け、両社で機能横断的な製品上市準備チームを立ち上げ、月に1回の定例会議を開始
その他	<ul style="list-style-type: none">2022年5月発売の日経ムック「ヘルスケアの進化」に、当社が根本治療となり得る治療法を開発する企業の代表例として掲載

課題① 安定的な小スケール製造技術の確立

- スケジュールに影響を与えるような課題・リスク等が発生していないが、小スケール製品について、目標バッチ分の純化心筋細胞の培養を行い、概ね安定的な培養結果が得られたものの、一部性能目標に対する未達が発生

課題①に対する対応策

- 現在、原因を特定し、更なる技術改善に向けた施策を実行中
- 原因は、試薬の不適切な使用期限の設定であった可能性が確認されている

(1) 令和4年度上期目標の達成状況

- 令和4年度上期における目標は、いずれも達成済みであることが確認された。

(2) 今後の事業にあたって留意すべき事項

- 検討を進めていく上で、現段階から慎重に確認をしながら進めるとよいこと
 - ・ 最終的な手戻りを少なくするためにも、研究開発の各段階において、下記①②を意識し、実用化に向けた着実な取組みを推進していくことが肝要。
 - ・ ①使える(人体で正常に機能する)心筋細胞を製造しているか(その確認を行っているか)
 - ・ 「心筋細胞の純度」の測定が、もし表面マーカーによるものなど、実際の心筋細胞として働くかどうかまでの検証になっていないのであれば、注意が必要。
 - ・ その理由としては、表面マーカー等で十分な性能に見えたとしても、実際の心筋細胞として十分に機能しないという例があるため、現時点からラットかサルに適用して正常に機能することを確認した方がよい。
 - ・ ②各試薬の安全性は十分か
 - ・ 「独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA:Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)」の確認を取りながら進めることが重要。